

Les tumeurs urothéliales, maladies professionnelles

Guillaume Legrand*, Laurent Guy**

Chaque année, en France, 600 à 1 100 cas de cancers de la vessie ont pour origine des contacts avec des agents dangereux sur le lieu de travail. Ainsi, environ 2 à 14 % des cancers de la vessie ont une origine professionnelle, cette proportion pouvant atteindre 25 % dans certains pays. Dans les pays anglo-saxons, le cancer de la vessie d'origine professionnelle est au deuxième rang des cancers professionnels après les cancers respiratoires.¹

En France, le cancer de la vessie est reconnu comme maladie professionnelle selon les tableaux 15ter et 16bis du régime général et le tableau 10 du régime agricole (tableau 1). On peut déplorer une importante sous-déclaration des cancers de la vessie en maladie professionnelle. De plus, d'après plusieurs études (études Vésica II et Urcam), le nombre de cas reconnus par l'Assurance maladie sous-estime largement le nombre de cas réels. Ainsi, en 2004, seulement 17 cancers de la vessie ont été reconnus en maladie professionnelle. Deux principales causes peuvent être à l'origine de la sous-estimation des cancers professionnels en France : le temps de latence relativement long (10 à 25 ans) rendant difficile d'une part l'établissement du lien entre l'exposition et le cancer, d'autre part l'enquête administrative de la Sécurité sociale, et le caractère multifactoriel des cancers de la vessie, le tabagisme jouant le rôle de facteur de confusion.²

L'aspect social fait partie de la prise en charge globale médico-sociale du patient que le praticien doit connaître, car il joue un rôle clé dans l'information du patient des droits dont il peut bénéficier. Les bénéfices de la déclaration sont à la fois individuels (prestations en nature et en espèce, protection de l'emploi) et collectifs (prise de conscience

des risques cancérogènes, renforcement de la prévention et financement des dépenses par la branche accident de travail-maladie professionnelle). En cas de difficultés, le clinicien peut s'appuyer sur le Réseau national des consultations de pathologie professionnelle. Les modalités de reconnaissance en maladie professionnelle sont décrites dans la figure p. 1377.

Principales substances cancérogènes

Les agents cancérogènes ouvrant droit à une reconnaissance en maladie professionnelle appartiennent à trois grandes familles de substances chimiques : les hydrocarbures aromatiques polycycliques dérivés de la houille et du charbon, certaines amines aromatiques et une nitrosamine (la N-nitrosodibutylamine). L'arsenic est la seule substance dans le régime agricole.

Amines aromatiques. Certaines ont été classées comme agents cancérogènes certains (benzidine, amino-4-diphényle et 2-naphtylamine) et ont été définitivement interdites en France en 1989. Elles ont été employées dans les industries de certains colorants, médicaments, pesticides, matières plastiques, du caoutchouc, et dans certains laboratoires de recherche ou de photographie... La fraction des cancers de la vessie attribuable à des expositions professionnelles aux amines aromatiques a été estimée à 5,4 %. Cependant, la fumée de tabac est la principale source d'exposition environnementale aux amines aromatiques.

Nitrosamines. Plusieurs molécules de la famille des N-nitrosamines ont été classées cancérogènes par le Centre international de recherche sur le cancer. Les activités professionnelles concernées sont les industries utilisatrices ou productrices

de certains fluides de coupe, les industries de conservation et de transformation du poisson, des colorants, du tannage du cuir, du caoutchouc...

Hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Ce sont des composés organiques regroupant une centaine d'hydrocarbures, dont un grand nombre ont été classés comme cancérogènes certains, probables ou possibles. On les trouve dans l'environnement, issus de la pollution d'origine anthropique, mais aussi à l'état naturel. Parmi les secteurs d'activité exposant au risque de cancer de la vessie, on distingue la production d'aluminium, la production de coke, la combustion du charbon, les fonderies d'acier et de fer, la préparation des goudrons et de l'asphaltage, l'exposition à des gaz d'échappement issus de machines diesel, les huiles minérales... La fraction des cancers de la vessie attribuables à des expositions professionnelles aux hydrocarbures aromatiques polycycliques a été estimée à 1,9 %. Comme pour les amines aromatiques, la fumée de tabac est une source d'exposition environnementale à certains de ces hydrocarbures cancérogènes.

Arsenic. Il est classé comme agent cancérogène certain. L'arsenic et ses dérivés sont employés comme insecticides, herbicides, fongicides, pigments, pour le tannage du cuir, la fabrication d'alliages spéciaux. Il est également présent à l'état d'impuretés dans certains minerais et peut aussi contaminer l'alimentation ou l'eau de boisson.

Dépistage

Le diagnostic de cancer de la vessie à un stade précoce est associé à une amélioration du pronostic de la maladie, avec une diminution

TABLEAU 1

Tableaux des maladies professionnelles

Tableau des maladies professionnelles 15ter du régime général de la Sécurité sociale : lésions prolifératives de la vessie provoquées par les amines aromatiques et leurs sels et la N. nitroso-dibutylamine et ses sels

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A - Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histopathologique ou cytopathologique : – lésions malignes ; – tumeurs bénignes.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	A - Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après : • 4-aminobiphényle et sels (xénylamine) ; • 4,4'-diaminobiphényle et sels (benzidine) ; • 2-naphtylamine et sels ; • 4,4'-méthylène bis (2-chloroaniline) et sels (MBOCA dite MOCA).
B - Lésions primitives de l'épithélium vésical confirmées par examen histopathologique ou cytopathologique : – lésions malignes ; – tumeurs bénignes.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	B - Fabrication, emploi, manipulation exposant à des produits comportant l'apparition à l'état libre des substances limitativement énumérées ci-après : • 3,3'-diméthoxybenzidine et sels (o-Dianisidine) ; • 3,3'-diméthylbenzidine et sels (o-Tolidine) ; • 2-méthylaniline et sels (o-Toluidine) ; • 4,4'-méthylène bis (2-méthylaniline) et sels (ditolylbase) ; Para-, chloro-, ortho-toluidine et sels ; Auramine (qualité technique) ; Colorants dérivés de la benzidine : direct black 38, direct blue 6, direct brown 95 ; N-nitroso-dibutylamine et ses sels

Tableau des maladies professionnelles 16ter du régime général de la Sécurité sociale : affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, les brais de houille et les suies de combustion du charbon

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Tumeur primitive de l'épithélium urinaire (vessie, voies excrétrices supérieures) confirmée par examen histopathologique ou cytopathologique.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	1. Travaux en cokerie de personnels directement affectés à la marche ou à l'entretien des fours exposant habituellement aux produits précités. 2. Travaux de fabrication de l'aluminium dans les ateliers d'électrolyse selon le procédé à anode continue (procédé Söderberg), impliquant l'emploi et la manipulation habituels des produits précités. 3. Travaux de ramonage et d'entretien de chaudières et foyers à charbon et de leurs cheminées ou conduits d'évacuation ou à la récupération et au traitement des goudrons, exposant habituellement aux suies de combustion du charbon. 4. Travaux au poste de vannier avant 1985 comportant l'exposition habituelle à des bitumes goudrons lors de l'application de revêtements routiers.

Tableau des maladies professionnelles 10 du régime agricole : affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Cancer des voies urinaires	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne. Usinage des bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.

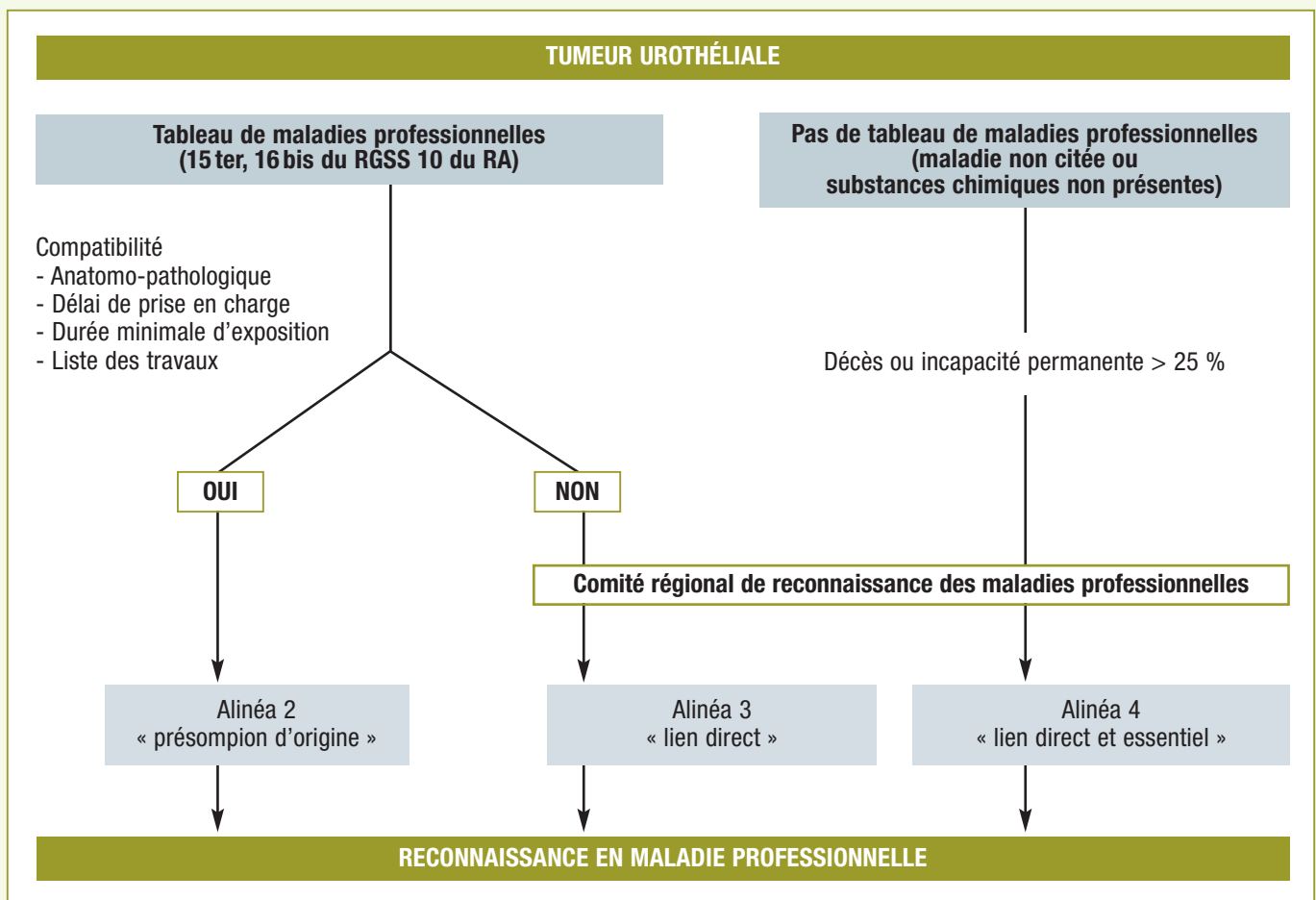


FIGURE Modalité de reconnaissance en maladie professionnelle

La démarche doit être effectuée par le patient lui-même auprès de son organisme de protection sociale. Le patient doit fournir à sa caisse d'assurance un formulaire de déclaration, un certificat médical initial établi par un médecin et un relevé des justificatifs de salaire correspondant aux périodes d'exposition. Dans tous les cas, la Caisse primaire d'Assurance maladie doit notifier sa décision dans un délai de 3 mois depuis la réception de la demande.

de la mortalité spécifique. En population générale, le dépistage n'est pas recommandé du fait de la faible prévalence de la maladie. En revanche, dans les populations à haut risque, notamment chez les patients exposés à des carcinogènes professionnels, un dépistage ciblé se justifie. Un panel d'experts internationaux (*International Consensus Panel on cytology and bladder tumor markers*) réuni en 2005 avait conclu que le dépistage individuel chez des patients à risque devait être envisagé, en utilisant tout particulièrement les marqueurs urinaires associés ou non à la cytologie conventionnelle. Parmi ces examens, la cytologie urinaire possède la meilleure spécificité (> 90 %),

et une très bonne sensibilité (80 %) pour le carcinome *in situ* et les tumeurs de haut grade, ce qui en fait un examen de choix en première intention. L'immunocytochimie en fluorescence est le test ayant la meilleure sensibilité (84 % ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 77-91), cependant son coût élevé et sa mauvaise disponibilité n'en font pas un examen de choix. L'association de la cytologie urinaire à l'immunocytochimie en fluorescence augmente la sensibilité (70 %) par rapport à la cytologie seule, notamment pour les tumeurs de bas grade. Le *NMP22 BladderChek Test* a une bonne spécificité (81 % ; IC à 95 % : 40-87) et une utilisation facile et rapide. La recherche d'une hématurie

par la bandelette urinaire n'est pas recommandée car sa sensibilité est moyenne (51-84 %), de même que son utilisation répétée.³

Surveillance des travailleurs

La Société française de médecine du travail recommande de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérigène vésical. Le dépistage repose sur la réalisation d'une cytologie urinaire, avec une périodicité de 6 mois.³ Les modalités du suivi sont décrites dans le tableau 2. Chez les travailleurs encore potentiellement exposés à des cancérigènes pour la vessie,

TABLEAU 2

Modalités de suivi des travailleurs exposés aux substances carcinogènes pour l'urothélium

Niveau de risque de groupe professionnel	Groupe de travailleurs à risque très élevé (RR ou OR ou SMR > 5) ou professions avec niveaux d'exposition élevés documentés		Groupe de travailleurs à risque élevé (2 < RR ou OR ou SMR < 5)		Groupe de travailleurs à risque modéré (1 < RR ou OR ou SMR < 2)
Durée d'exposition	> 1 an	< 1 an	> 1 an	< 1 an	
	RECOMMANDÉE	PROPOSÉE		NON RECOMMANDÉE (en l'état actuel des performances des tests disponibles)	
Latence minimale après le début de l'exposition	20 ans				
Examens proposés en première intention et tous les 6 mois	Cytologie urinaire				

OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; SMR : rapport standardisé de morbidité. D'après la réf. 2.

il est recommandé d'utiliser des indicateurs biologiques comme marqueurs d'exposition. La prévention primaire dans le cadre du suivi médicoprofessionnel au cours de la vie active des travailleurs repose sur l'information du salarié, la traçabilité des expositions et la surveillance

du poste de travail par l'employeur et l'équipe de santé au travail. La surveillance médicale s'effectue par le médecin du travail qui informe le travailleur lorsqu'il est en poste que le suivi devra être poursuivi après son départ. Lors du passage en retraite, le médecin du travail

informe le médecin traitant qu'il doit poursuivre la surveillance. La prévention et la surveillance médicale doivent être poursuivies par le médecin généraliste, l'urologue, les caisses d'assurance maladie et les consultations de pathologie professionnelle. •

RÉFÉRENCES

1. Guy L. Les tumeurs de vessie d'origine professionnelle. Progrès FMC 2007;18.
<http://urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/les-tumeurs-de-vessie-dorigine-professionnelle.html>
2. Andujar P, Paireon JC. Comment déclarer les cancers professionnels de la vessie et des voies urinaires excrétrices ? Progrès FMC 2010;20, 1, F21-F26.
<http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/comment-declarer-les-cancers-professionnels-de-la-vessie-et-des-voies-urinaires-excretrices.html>
3. Recommandations de bonne pratique. Société française de médecine du travail. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes chimiques : application aux cancérigènes pour la vessie. 2012 http://www.chu-rouen.fr/sfmt/autres/Argumentaire_final.pdf

suite de la p. 1374

Les formes de consommation de tabac autres que la cigarette sont plus faiblement associées à une augmentation du risque de tumeur urothéliale. En revanche, le lien avec le tabagisme passif n'a pas encore été clairement démontré.

Les agents carcinogènes de la fumée de cigarette impliqués dans l'apparition d'une tumeur urothéliale n'ont pas été totalement identifiés, mais certains composés comme les nitrosamines, la 2-naphthylamine et la 4-aminobiphényle sont à citer.

Il existe une susceptibilité individuelle importante face aux carcinogènes, et pour une exposition égale le risque de développer une tumeur urothéliale varie selon les individus. Certaines enzymes jouant un rôle dans la détoxification des carcinogènes peuvent en effet faire défaut chez certains

patients, plus à risque. C'est le cas par exemple des N-acétyltransférases (NAT1 et 2), du cytochrome P450 1A2 ou de la glutathion transférase (gène *GSTM1*). Les patients dits « acétylateurs lents », ayant un plus faible taux de NAT2, auraient plus de risque de développer une tumeur urothéliale (*hazard ratio* [HR] : 1,31 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,01-1,70).⁷

Facteurs familiaux

Le risque de tumeur de la vessie serait deux fois plus élevé en présence d'un antécédent familial au premier degré (v. p. 1411).⁸

Facteurs de risque professionnels

(v. encadré)